

Un examen-cadre des revues systématiques de l'élément de justification de la relation causale entre la maladie parodontale et les maladies cardiovasculaires : Exposé de position de l'Association canadienne des hygiénistes dentaires

Salme E Lavigne*, PhD, HDA; Jane L Forrest[§], D'Éd, HDA

RÉSUMÉ

Les exposés de position précédents ont confirmé des liens entre la maladie parodontale et la maladie cardiovasculaire. Des associations causales n'ont pas été confirmées et ont été la source de grande confusion pour les professionnels de santé buccodentaire et la population. **Objectif** : Étudier s'il y a suffisamment de preuves qu'une relation causale existe entre la maladie parodontale et la maladie cardiovasculaire. **Méthodologie** : La question PICO était : « Les adultes en bonne santé générale qui ont reçu un diagnostic de maladie parodontale réduiront-ils leur risque de maladies cardiovasculaires s'ils reçoivent une thérapie parodontale non chirurgicale (TPNC), en comparaison à ne pas recevoir de TPNC? » Seules les revues systématiques (RS) avec ou sans méta-analyse (MA) d'essais comparatifs randomisés publiés en anglais entre 2007 et 2019 ont été incluses. Les recherches de bases de données ont été effectuées, entre autres, dans PubMed, MEDLINE, EbscoHost, CINAHL, Scopus, le Registre de revues systématiques Cochrane et le Registre d'essais cliniques. Des évaluations de la qualité ont été menées par les 2 auteurs à l'aide de la liste de vérification PRISMA. Les critères de Bradford Hill ont été utilisés pour déterminer la preuve de causalité. **Résultats** : Parmi les 53 études extraites sur la maladie cardiovasculaire, 7 répondaient aux critères d'inclusion, et parmi celles-ci, 6 comprenaient des MA. Les résultats en matière de diminution du risque d'effets cardiovasculaires étaient mixtes selon les différentes interventions parodontales effectuées. Une seule RS a utilisé les événements cardiovasculaires comme résultat direct, les 6 autres ont employé diverses mesures de remplacement. **Conclusions** : L'analyse de critère de Bradford Hill n'a pas réussi à appuyer une relation causale entre la maladie parodontale et la maladie cardiovasculaire.

ABSTRACT

Previous position papers have confirmed associations between periodontal disease and cardiovascular disease. Causal associations have not been confirmed and have been the source of much confusion for oral health professionals and the public. **Aim**: To investigate whether sufficient evidence exists for a causal relationship between periodontal disease and cardiovascular disease. **Methods**: The PICO question was "For adults in good general health who are diagnosed with periodontal disease, will receiving non-surgical periodontal therapy (NSPT), as compared to not receiving NSPT, lower their risk for cardiovascular diseases?" Only systematic reviews (SRs) with or without meta-analyses (MAs) of randomized controlled trials published in the English language between 2007 and 2019 were included. Databases searched included PubMed, MEDLINE, EbscoHost, CINAHL, Scopus, Cochrane Registry of Systematic Reviews, and Clinical Trials Registry. Quality assessments were conducted by both authors using the PRISMA checklist. The Bradford Hill criteria were used to determine evidence for causality. **Results**: Of 53 cardiovascular disease studies retrieved, 7 met the inclusion criteria, of which 6 contained MAs. Results were mixed for various periodontal interventions lowering the risk for cardiovascular outcomes. Only one SR used cardiovascular events as a direct outcome; the other 6 used various surrogate measures. **Conclusions**: Bradford Hill criteria analysis failed to support a causal relationship between periodontal disease and cardiovascular disease.

Mots clés : accidents vasculaires cérébraux, maladies cardiovasculaires, maladie parodontale, méta-analyse, parodontite, revues systématiques, santé buccodentaire, traitement parodontal

Catégories du programme de recherche de l'ACHD : évaluation et gestion du risque, renforcement des capacités de la profession

ENONCÉ DE POSITION DE L'ASSOCIATION CANADIENNE DES HYGIÉNISTES DENTAIRES

L'Association canadienne des hygiénistes dentaires convient que, malgré que des liens ont été bien établis entre la maladie parodontale et la maladie cardiovasculaire, il n'y a pas suffisamment de preuves pour démontrer que la maladie parodontale cause la maladie cardiovasculaire.

*Chercheuse principale, École d'hygiène dentaire, College of Dentistry, Rady Faculty of Health Sciences, Université du Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

[§]Professeure émérite de la dentisterie clinique, Université de Californie du Sud, Los Angeles, Californie, États-Unis; directrice, Centre national de la recherche et de l'exercice de l'hygiène dentaire

Correspondance : Salme E Lavigne, salme.lavigne@umanitoba.ca

Manuscrit soumis le 16 septembre 2019, révisé le 6 janvier 2020, accepté le 28 janvier 2020

©2020 Association canadienne des hygiénistes dentaires

INTRODUCTION

Les liens entre la maladie parodontale et bon nombre de maladies systémiques ont été proposés depuis la fin des années 1800, alors que des médecins avaient émis l'hypothèse que les bactéries de la bouche étaient la cause de tout allant des abcès cérébraux à l'arthrite^{1,2}. L'arrivée de la « médecine parodontale » du début des années 1990 a entraîné l'augmentation du nombre d'études examinant les liens entre de nombreux états buccodentaires et systémiques, reconnaissant donc l'inflammation comme facteur commun. Malgré le nombre de recherches publiées au cours des 30 dernières années, des questions subsistent sur la nature exacte de ces liens. Bien que des liens peuvent se poser sous forme d'associations ou de corrélations, ils ne doivent pas être présumés de causalité.

Malheureusement, les différences entre les hypothèses et la causalité ne sont pas bien comprises et les termes sont souvent employés de façon interchangeable. Un lien ne fait que décrire simplement comment 2 variables peuvent en quelque sorte être liées ou associées l'une à l'autre. Par exemple, les taux de cancer des poumons sont plus élevés chez les personnes sans éducation postsecondaire (qui ont tendance à fumer davantage), mais cela ne veut pas dire qu'une personne peut réduire son risque de cancer en obtenant simplement une éducation collégiale ou universitaire³. Une « association » fait référence à « la relation entre une exposition (ou une caractéristique) et une maladie qui est statistiquement dépendante : donc, que la présence de l'une modifie la probabilité de constater la présence de l'autre. Une association est une condition nécessaire d'un lien de causalité, mais ce ne sont pas toutes les associations qui sont causales. S'il n'y a pas d'association, les variables sont dites indépendantes »⁴.

Une corrélation est un lien dans lequel il y a une « association linéaire entre deux variables continues ou ordinales. La mesure de la corrélation est le coefficient de corrélation, qui varie de 1 (association positive parfaite, p. ex., à mesure qu'une variable augmente, la seconde augmente aussi au même rythme) jusqu'à 0 (aucune association) jusqu'à -1 (une association négative parfaite, p. ex., à mesure qu'une variable augmente, la seconde diminue au même rythme) »⁴.

Pour qu'un lien soit désigné « causal », une « cause et un effet » actuels doivent être établis par l'intermédiaire d'un ensemble de critères très rigoureux. On doit pouvoir énoncer avec certitude que « A » cause « B » (il a été démontré qu'une exposition précise a causé un résultat précis)⁴. Des essais cliniques randomisés (ECR) fournissent les données les plus probantes de cause et d'effet, au lieu que les résultats soient produits par hasard. Ces études expérimentales sont les plus difficiles sur le plan méthodologique et sont celles dont les variables (p. ex., l'intervention, le moment de son exécution et de son dosage) examinées, comme l'évaluation de l'efficacité d'un traitement, sont contrôlées ou manipulées par les

chercheurs, par rapport à un autre traitement ou placebo⁵.

Souvent, lorsque les cliniciens lisent un article de recherche qui signale une corrélation ou une association entre une maladie buccodentaire et un résultat d'intérêt particulier, ils sautent automatiquement et incorrectement à la conclusion que le lien est causal. D'excellents exemples de telles interprétations fautives sont l'hypothèse que la parodontite est une cause de la maladie du cœur ou d'effets indésirables de la grossesse, ou que le stress cause la parodontite. Il est important que les cliniciens comprennent que les corrélations et les associations ne laissent pas supposer ou n'équivalent pas à un lien de causalité. En fait, des hypothèses incorrectes de causalité posent un problème majeur de santé publique. Du point de vue de la santé publique, aucune preuve ne doit être jugée causale à moins qu'elle n'ait subi un examen très rigoureux fondé sur les lignes directrices de santé publique normalisées, telles que les critères de causalité de Bradford Hill⁶ (Tableau 1).

En 2004, Lux et Lavigne^{7,8} ont publié un exposé de position en 2 parties pour l'Association canadienne des hygiénistes dentaires (ACHD), énonçant la nature des liens proposés entre la maladie parodontale et 4 états systémiques : les maladies cardiovasculaires, les bébés prématurés de faible poids à la naissance, les maladies respiratoires et le diabète. Les mises à jour de ces premiers exposés de position ont été publiées dans le *Journal canadien de l'hygiène dentaire* en novembre/décembre 2006⁹ et en janvier/février 2007¹⁰, dans lequel l'auteur avait signalé des liens entre la maladie parodontale et les maladies cardiovasculaires, le diabète, les effets indésirables de la grossesse et les maladies respiratoires (en particulier, la pneumonie chez les aînés à la santé fragilisée).

Une cartographie systématique récente des registres d'essais de recherches cliniques effectuées sur la médecine parodontale a révélé 57 états de santé qui sont actuellement censés être liés aux maladies parodontales¹¹. Bien qu'il soit au-delà de la portée du présent exposé de position d'explorer tous ces liens proposés, le statut de 10 de ces hypothèses sera évalué dans une série d'exposés de position écrits par les mêmes auteurs et diffusés dans les mois à venir par l'ACHD. Ces prochains exposés de position évalueront la nature des liens entre la maladie parodontale et le diabète, l'obésité, les maladies respiratoires, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie d'Alzheimer, l'insuffisance rénale terminale, les cancers inflammatoires et la grippe.

L'objectif de la mise à jour de ces exposés de position est d'évaluer la recherche qui a été effectuée sur ces liens proposés depuis la publication des derniers exposés de position de l'ACHD en 2006 et au début de 2007. Contrairement à la méthodologie utilisée pour les mises à jour et les exposés de position précédents, cette investigation évalue plus précisément si l'état de

Tableau 1. Les critères de causalité de Bradford Hill⁶

Critères	Signification
Force de l'association	Une forte association est plus probable d'avoir une composante causale qu'une légère association. La force de l'association est déterminée par les types d'études existantes. Les études de niveau le plus élevé provenant des pyramides de preuves représenteraient les associations les plus fortes (p. ex., les ECR et les revues systématiques avec méta-analyses). Les résultats de ces études doivent démontrer un rapport de cotes ou un risque relatif d'au moins 2,0 ou plus pour être significatifs. Tout ce qui se trouve entre 1 et 2 est faible alors que >2 est modéré et >4 est jugé fort.
Constance de l'association	Une relation est observée à maintes reprises dans toutes les études offertes.
Spécificité	Un facteur influence précisément un résultat ou une population en particulier. Le plus qu'une association est précise entre un facteur et un effet, le plus probable qu'elle est causale.
Temporalité	La cause doit précéder le résultat sur lequel il est présumé influencer (p. ex., fumer avant l'apparition du cancer du poumon). Le résultat est évalué au fil du temps (étude longitudinale).
Gradient biologique (dose-effet)	Le résultat augmente de façon monotone avec la dose croissante d'exposition ou selon une fonction prédite par une théorie substantive (p. ex., plus une personne fume de cigarettes, plus elle est susceptible de développer un cancer).
Plausibilité biologique	L'association observée peut être expliquée avec plausibilité par une question d'importance (p. ex., biologiquement possible).
Cohérence	Une conclusion causale ne devrait pas contredire fondamentalement les connaissances substantives actuelles. (Les études ne doivent pas se contredire.)
Essai	La causalité est plus probable si la preuve est fondée sur des essais randomisés ou une revue systématique d'essais randomisés. Cependant, ces ECR peuvent ne pas être possibles sur le plan éthique et ainsi, des études prospectives plutôt qu'expérimentales, telles que des études de cohortes, peuvent être la preuve la plus élevée offerte.
Analogie	Pour les expositions et les résultats analogues, un effet a déjà été montré (p. ex., les effets démontrés en premier lieu sur des animaux ou un effet ayant lieu précédemment sur les humains, tels que les effets de la thalidomide sur un fœtus pendant la grossesse).

Source: Lavigne SE. From Evidence to Causality: How Do We Determine Causality? [Cours en ligne], 2018. Sur Internet : <https://www.dentalcare.com/en-us/professional-education/ce-courses/ce530>

la preuve a évolué et est passé d'un état d'associations à l'un de causalité actuelle. Établir une relation causale demande des études qui ont examiné une intervention, donc seulement les niveaux de preuves les plus élevés seront sollicités pour cette mise à jour. Le présent exposé de position en question examine si une relation causale existe entre la maladie parodontale et les maladies cardiovasculaires.

MÉTHODOLOGIE

La question PICO fondamentale élaborée pour les 5 premiers liens buccodentaires-systémiques à être explorés dans la présente série d'exposés de position avait été adaptée aux maladies cardiovasculaires pour cet article. «Les adultes en bonne santé générale qui obtiennent un diagnostic de maladie parodontale (**population**) réduiront-ils leur risque de maladies cardiovasculaires (**résultat**) s'ils reçoivent une thérapie parodontale non chirurgicale (TPNC) (**intervention**) par rapport à ne pas en recevoir (**groupe de comparaison**)?»

Critères d'admissibilité

Les 2 auteurs ont cherché la documentation de manière indépendante, limitant la recherche aux revues systématiques (RS) avec ou sans méta-analyse (MA) d'études d'intervention au moyen des critères d'inclusion et d'exclusion présentées dans le Tableau 2. Les RS et les MA des études par observation ont été exclues.

Stratégie de recherche

- Les recherches ont été effectuées dans les bases de données qui comprennent PubMed, MEDLINE, EbscoHost, CINAHL, Scopus, le Registre de revues systématiques Cochrane et le Registre d'essais cliniques (clinicaltrials.gov). De plus, des recherches ont été faites dans les bibliographies des articles extraits pour trouver d'autres revues systématiques et méta-analyses pertinentes, qui ont ensuite été ajoutées lorsque c'était approprié.
- Les mots clés utilisés pour chaque recherche étaient comme suit : maladies cardiovasculaires, accidents vasculaires cérébraux, maladie parodontale, parodontite, traitement parodontal, santé buccodentaire, ET revues systématiques, méta-analyse
- Stratégies de recherche (limitées aux publications après 2007 et en anglais) :
 - maladies cardiovasculaires et maladie parodontale et revues systématiques
 - accidents vasculaires cérébraux et maladie parodontale et traitement parodontal et revues systématiques
 - maladie cardiovasculaire et santé buccodentaire et revues systématiques
 - accidents vasculaires cérébraux et santé buccodentaire et revues systématiques

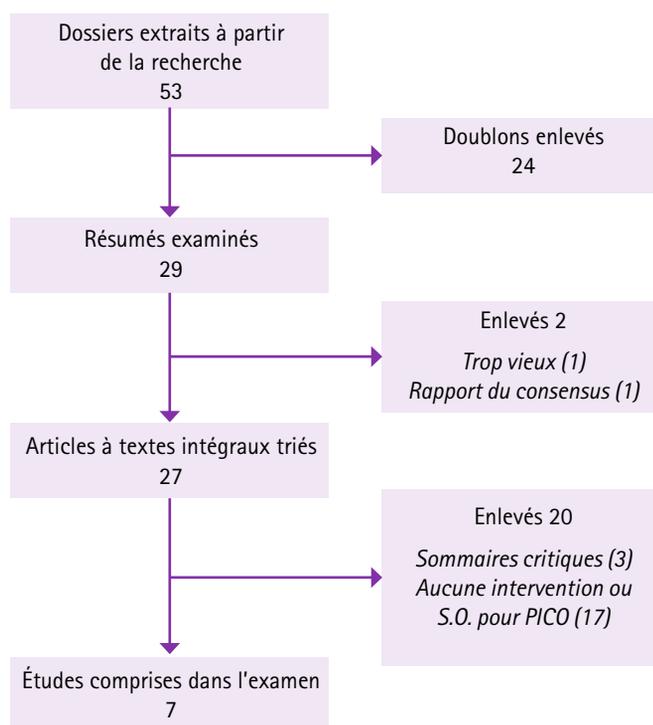
Tableau 2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Publiées entre 2007 et 2019	Publiées avant 2007
En anglais	En d'autres langues que l'anglais
Revue systématique avec ou sans méta-analyse (MA) d'ECR (ou études des cohortes si aucune RS d'ECR n'était offerte)	Résumés, affiches, comptes rendus de conférences, éditoriaux ou commentaires, études en double, revues narratives, ECR, études d'observation/des cohortes et des cas témoins, et revues systématiques d'études par observation ou d'études de cas témoins.
Études portant sur des sujets humains	Études menées sur les animaux (in vivo, ex vivo) et études in vitro

Tableau 3. Articles triés sur les maladies cardiovasculaires qui ont été compris ou supprimés

Compris	Supprimés	Raison de la suppression
1. Li et coll. ¹³ 2017 (Cochrane) (1 ECR)	Lockhart et coll. ²² 2012 (É.-U.)	S.O. pour PICO
2. Schmitt et coll. ¹⁴ 2015 (France) (8 études par observation et 2 études d'intervention)	Martin-Cabezas et coll. ²⁸ 2016 (France)	Aucune étude d'intervention et seulement 2 études de cohortes sur 20 études
3. Orlandi et coll. ¹⁵ 2014 (R.-U.) (25 études de cohortes et 1 étude d'intervention)	Dai et coll. ²⁹ 2015 (Chine)	Non pertinente pour PICO
4. Teeuw et coll. ¹⁶ 2014 (Pays-Bas) (25 études d'intervention)	Xian-Tao Zeng et coll. ³⁰ 2016 (Chine)	Aucune étude d'intervention comprise
5. Teixeira de Freitas et coll. ¹⁷ 2012 (Brésil) (4 ECR et 7 essais d'intervention non ECR)	Lopez N. ³¹ 2014 (Chili)	Sommaire critique de Teeuw et coll.
6. Paraskevas et coll. ¹⁸ 2008 (Pays-Bas) (4 études d'intervention)	Levac et coll. ³² 2010 (Canada)	S.O. pour PICO (examen de la portée)
7. Ioannidou et coll. ¹⁹ 2006 (É.-U.) (7 cohortes et 3 ECR)	Cheng et coll. ³³ 2018 (Chine)	Aucune étude d'intervention
8.	Leira et coll. ³⁴ 2017 (Espagne)	Aucune étude d'intervention
9.	Sfyroeras et coll. ³⁵ 2012 (Grèce)	Aucune étude d'intervention
10.	Kelly et coll. ³⁶ 2013 (É.-U.)	S.O. pour PICO
11.	Mustapha et coll. ³⁷ 2007 (É.-U.)	S.O. pour PICO
12.	Shi et coll. ³⁸ 2016 (Chine)	Aucune étude d'intervention
13.	Lam et coll. ³⁹ 2011 (R.-U.)	S.O. pour PICO
14.	Matthews D. ⁴⁰ 2011 (Canada)	Sommaire critique de Lam et coll.
15.	Dietrich et coll. ⁴¹ 2013 (R.-U.)	S.O. pour PICO
16.	Xu et coll. ⁴² 2017 (Chine)	S.O. pour PICO
17.	Leng et coll. ⁴³ 2015 (Chine)	S.O. pour PICO
18.	Merchant A. ⁴⁴ 2012 (É.-U.)	Sommaire critique de Lockhart et coll.
19.	Lafon et coll. ⁴⁵ 2014 (France)	S.O. pour PICO
20.	Helfand et coll. ⁴⁶ 2009 (US)	S.O. pour PICO

Figure 1. Diagramme de flux sur la recherche cardiovasculaire



Sélection des études

Les 2 auteurs ont examiné de manière indépendante les titres et les résumés de tous les articles extraits par la recherche au moyen de critères d'inclusion et ont ensuite discuté leurs choix afin de parvenir à un consensus quant à leur pertinence à titre de lecture intégrale. Les 2 auteurs ont indépendamment examiné les textes intégraux sélectionnés et elles sont arrivées à un consensus sur leur inclusion ou exclusion.

Évaluation de la qualité

La qualité méthodologique des revues systématiques et des méta-analyses sélectionnées était évaluée à l'aveugle par les 2 auteurs au moyen de l'outil de vérification PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)¹². Les scores étaient ensuite comparés et ont fait l'objet d'une discussion pour arriver à un consensus en matière d'incohérences.

Données extraites

L'information suivante a été tirée de chaque RS ou MA sélectionnée, puis elle a été compilée sous forme de tableau : année de publication, nombre de ECR compris, pays d'origine, méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais, hétérogénéité, critères d'évaluation et conclusions en matière des résultats.

RÉSULTATS

Un total de 53 revues a été extrait à partir de recherches de bases de données et d'articles extraits dans le cadre de ces

revues. Après avoir éliminé les doublons et les articles qui n'ont pas satisfait aux critères d'inclusion, les auteurs ont retenu 7 études¹³⁻¹⁹ admissibles pour examen. Un diagramme de flux (Figure 1) illustre les détails du processus de sélection; le Tableau 3 présente les raisons de l'élimination des articles de textes intégraux qui n'ont pas satisfait aux critères d'inclusion. L'inclusion d'une RS/MA¹⁹ de 2006 a fait exception à cette élimination, car elle contenait des études qui n'étaient pas comprises dans l'exposé de position de l'ACHD datant d'avant 2006.

Les résultats de l'évaluation de la qualité des 7 revues systématiques et méta-analyses comprises sont présentées dans le Tableau 4. Conformément aux 27 éléments de la liste de vérification PRISMA, les cotes variaient entre 15 et 25. Les 2 évaluateurs indépendants se sont entendus à près de 100 % et les scores différaient seulement d'un à 2 points. La qualité des études était généralement modérée à élevée, mais 3 études n'ont pas signalé de risque de biais¹⁷⁻¹⁹ et une étude ne comprenait pas d'outil d'évaluation de la qualité¹⁷.

Les résultats des 7 RS/MA des études d'intervention ont montré des résultats mixtes pour une variété de traitements parodontaux, réduisant le risque de résultats cardiovasculaires. Une seule étude²⁰ faisant partie d'une RS¹³ a utilisé directement les événements cardiovasculaires comme résultats; le reste a utilisé des mesures de remplacement variées, y compris la fonction endothéliale, la rigidité artérielle, la hsPCR, la TNF- α , la fibrinogène, l'IL-6, le cholestérol total, et le cholestérol-HDL. Trois (3) études^{13,14,19} n'ont montré aucun lien entre le traitement parodontal et le risque cardiovasculaire, alors que deux (2) études^{15,16} ont signalé des résultats positifs dans l'amélioration de la fonction endothéliale¹⁵ et plusieurs marqueurs biologiques de MCV¹⁶. Deux (2) études^{17,18} ont signalé des résultats mixtes. Ces résultats sont illustrés au Tableau 5.

DISCUSSION

Un malentendu existe depuis plusieurs années à l'égard du lien entre la maladie parodontale et la maladie cardiovasculaire. En 2012, ce malentendu a attiré l'attention de la population en raison d'un communiqué de presse diffusé par l'American Academy of Periodontology (AAP) qui énonçait que « la maladie parodontale était liée à la maladie cardiovasculaire »²¹. Cette déclaration était fondée sur les résultats d'une revue systématique de 2012 publiée dans le journal *Circulation* de l'American Heart Association²². Les résultats de cette revue systématique étaient doubles : 1) « les études par observation appuient une association entre la maladie parodontale et l'athérosclérose coronarienne, indépendamment de facteurs de confusion connus » et 2) « ils n'appuient pas, cependant, une relation causale »²². Malheureusement, ce communiqué de presse initial a omis d'inclure le deuxième résultat, mais d'autres chaînes d'information ont rapidement noté cet écart et ont publié un autre énoncé contradictoire : « Il n'y a aucune

Tableau 4. Évaluation de la qualité et sommaire des revues systématiques (méta-analyses (n = 7))

Auteur (Pays)	Score PRISMA	Hétérogénéité	Risque de biais	Outil d'évaluation de la qualité	Commentaires	Inclusion des méta-analyses de la RS
Li et coll. ¹³ 2017 Étude Cochrane (R.-U.)	25/27	S.O. (seulement une étude)	Élevé (en raison de l'écart du protocole et du manque de suivi)	Manuel de Cochrane pour les revues systématiques des interventions Preuve de très faible qualité trouvée	Un (1) ECR (303 participants) Résultats : RR 0,72 Effets mesurés du traitement parodontal directement sur la prévention d'évènements CV	S.O. Impossible puisque seulement une (1) étude était comprise
Schmitt et coll. ¹⁴ 2015 (France)	20/27	Modérée à élevée	Seulement un (1) ECR était compris dans l'analyse quantitative et il avait un risque de biais faible	Manuel de Cochrane pour les revues systématiques des interventions utilisées pour les ECR Échelle de Newcastle-Ottawa utilisée pour les non ECR	10 études comprises Seulement 2 études d'intervention ont démontré des résultats contradictoires sur la réduction de la rigidité artérielle réduite par la TP Efficacité du traitement parodontal mesurée sur la réduction de la rigidité artérielle	Oui Études comprises dans la méta-analyse : 7 études par observation et un (1) ECR, mais aucune MA n'a été effectuée avec seulement les 2 études d'intervention
Orlandi et coll. ¹⁵ 2014 (R.-U.)	23/27	Élevée	Possibilité de biais de sélection notée	Échelle de Newcastle-Ottawa utilisée pour les non ECR	Effets mesurés du traitement parodontal sur la fonction endothéliale 35 études comprises dans l'analyse qualitative 22 études comprises dans la synthèse quantitative (3 de 6 ECR utilisés dans la MA) La MA s'est traduite en améliorations statistiquement significatives de la fonction endothéliale à la suite de la thérapie parodontale	Oui (y compris 22 études) 3 études étaient des ECR et étaient utilisées séparément pour évaluer les effets du traitement parodontal sur la fonction endothéliale par l'intermédiaire de la dilatation véhiculée par le débit
Teeuw et coll. ¹⁶ 2014 (Pays-Bas)	22/27	Élevée	Publication ou d'autres biais notés dans la MA	Van der Weijden et coll. (2009)	7 essais comprenaient les patients en bonne santé systémique ayant une parodontite; 18 essais comprenaient des patients ayant des comorbidités et une parodontite Une variété de résultats de substitution a été mesurée (la hsPCR; l'IL-6; la TNF- α ; la fibrinogène; les triglycérides; le cholestérol total; le HDL; et le LDL; l'HbA1c et la pression sanguine). Ils ont conclu que la thérapie parodontale améliore les marqueurs de substitution pour la MCV, mais encore plus chez ceux ayant des comorbidités existantes	Oui (y compris tous les 25 essais)

Tableau 4. (suite)

Auteur (Pays)	Score PRISMA	Hétérogénéité	Risque de biais	Outil d'évaluation de la qualité	Commentaires	Inclusion des méta-analyses de la RS
Teixeira de Freitas et coll. ¹⁷ 2012 (Brésil)	20/27	Faible	Non signalé	Aucun utilisé	4 ECR Ils ont conclu que les 4 études ont réduit la PCR à la suite de la TPNC, mais seulement 2 études étaient statistiquement significatives Efficacité mesurée du traitement parodontal sur la réduction de la PCR	Oui 4 ECR utilisés
Paraskevas et coll. ¹⁸ 2008 (Pays-Bas)	18/27	Faible	Noté comme étant exploré, mais aucun signalé ni discuté		4 études de tx [total cas traités 152, total cas témoins 134] Bien que la hsPCR ait été réduite dans les groupes de traitement intensif. Aucune différence statistiquement significative entre le traitement standard et le traitement intensif n'a été dépistée Efficacité mesurée de la thérapie parodontale sur la réduction de la hsPCR	Oui 3 ECR étaient compris dans la MA
Ioannidou et coll. ¹⁹ 2006 (É.-U.)	15/27	Élevée	Biais non signalé		7 études de cohortes uniques et 3 ECR, mais seulement 2 utilisées dans la MA Bien que les résultats favorisaient le traitement parodontal, aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée dans la PCR	Oui (seulement 2 ECR)

Tableau 5. Résultats primaires d'études retenues

Maladies cardiovasculaires		
Résultat 1 Aucun lien	Résultat 2 Lien possible (résultats mixtes)	Résultat 3 Lien positif
Schmitt et coll. 2015 (rigidité artérielle)	Teixeira de Freitas et coll. 2012 (hsPCR)	Orlandi et coll. 2014 (pour la fonction endothéliale)
Li et coll. 2017 (événement CV)	Paraskevas et coll. 2008 (hsPCR)	Teeuw et coll. 2014 (de nombreux substituts : hsPCR chez les personnes ayant des comorbidités; et une fonction endothéliale améliorée)
Ioannidou et coll. 2006 (PCR)		

Tableau 6. Résumé des problèmes ciblés par les auteurs des revues systématiques des ECR

1. Des incohérences dans la définition de la maladie parodontale et de la gravité de la maladie parodontale
2. Des incohérences dans le type de traitement parodontal fourni, p. ex., le temps, la fréquence, le clinicien, l'utilisation d'antibiotiques, etc.
3. La qualité des études (insuffisances méthodologiques)
4. Variation dans les résultats mesurés et la technique de mesurage utilisée
5. Aucune méthode uniforme pour la modification des facteurs de confusion (p. ex., le tabagisme, l'obésité, les comorbidités)
6. Le biais de publication : les études ne démontrant aucun effet (négatif) peuvent ne pas avoir été publiées
7. Seulement une (1) étude a signalé utiliser un évènement cardiovasculaire comme étant le critère
8. Toutes les autres études ont utilisé des mesures de remplacement à titre de risque de maladie cardiovasculaire

preuve que la maladie des gencives cause la maladie cardiaque »²³. Bien que l'American Heart Association ait tenté de clarifier la controverse, elle a créé de la confusion à la fois au sein des professions de santé buccodentaire et parmi la population.

Le but de cet examen-cadre était d'examiner la seconde partie de cette controverse, plus particulièrement pour déterminer si des preuves suffisantes existent pour démontrer que la TPNC réduit le risque d'évènements cardiovasculaires, nous permettant ainsi d'être plus près à déterminer une relation causale. Étant donné la nature multifactorielle de la maladie cardiovasculaire et en n'utilisant pas directement de résultats cardiovasculaires (CV) à la suite de la thérapie parodontale, il n'y a pas suffisamment de preuves qui existent pour satisfaire les critères de temporalité et d'essai de Bradford Hill. Lorsque les mesures de remplacement sont utilisées, on peut seulement supposer que la TPNC peut aider à réduire le risque d'évènement cardiovasculaire. Les ECR qui examinent directement les résultats CV à titre de critère sont difficiles à mener et, dans la plupart des cas, sont jugés contraires à l'éthique.

La seule RS qui a utilisé un résultat CV direct avait été menée à titre d'une étude Cochrane par Li et ses collègues¹³. Leurs critères d'inclusion comprenaient des ECR ou des quasi-ECR qui comprenaient des diagnostics de patients ayant une maladie parodontale, qui avaient auparavant soit une maladie cardiovasculaire (étude de prévention secondaire) ou aucune maladie cardiovasculaire (étude de prévention primaire) et pour laquelle les patients du groupe d'intervention ont obtenu une thérapie parodontale active par rapport à la thérapie de maintien, aucun traitement parodontal ou d'autres sortes de traitements parodontaux dans le groupe témoin. Aucune étude de prévention primaire axée sur la prévention des maladies cardiovasculaires n'avait été recensée, et seulement une étude de prévention secondaire a été localisée²⁰. Cette étude comparait les effets de la TPNC jumelée à des soins communautaires sur des patients ciblés précédemment comme ayant soit >50 % de blocage dans une artère coronaire ou un évènement coronaire dans les 3 ans de

l'étude, et une période de suivi de 6 mois à 25 mois. Bien que l'étude ait mesuré des évènements CV indésirables, les auteurs n'ont présenté aucun rapport de données de décès. Aucune différence significative en matière de statistique entre les 2 groupes n'a été trouvée. Les auteurs des RS ont trouvé que l'étude comprise était à haut risque de biais en raison de la déviation de protocole et le manque de suivi. L'étude était classée comme étant de qualité très pauvre, n'offrait pas suffisamment de preuves pour appuyer ou nier que la TPNC pouvait prévenir la récurrence d'évènements CV¹³.

Les 6 RS restantes ont examiné les effets des TPNC sur plusieurs mesures de remplacement et les résultats étaient mixtes. Une RS par Schmitt et coll.¹⁴ a étudié les effets des TPNC sur la rigidité artérielle, considérée comme étant un marqueur de l'athérosclérose et un facteur de risque de la maladie cardiovasculaire. Parmi les 10 études comprises dans leur examen, 2 étaient des études d'intervention et seulement 1 des 2 était un ECR. Étant donné la différence dans la méthodologie, aucune méta-analyse n'a été menée pour comparer ces 2 études, mais les ECR n'ont pas trouvé de différence statistiquement significative entre les groupes d'intervention et les groupes témoins, alors que les résultats de l'étude des cohortes favorisaient significativement le groupe de traitement. Cela était conforme aux autres observations, où les niveaux de preuve plus faibles ont signalé des effets plus marqués que les niveaux plus élevés. Ces résultats contradictoires ont mené les auteurs à conclure qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour déclarer que la TPNC avait un effet positif sur la réduction de la rigidité artérielle et ultérieurement, sur la diminution du risque d'évènements CV.

Orlandi et ses collègues¹⁵ ont inclus des études dans leurs RS/MA qui ont examiné les effets de la TPNC sur la fonction endothéliale, une mesure de remplacement de la maladie cardiovasculaire mesurée par la dilatation véhiculée par le débit. Les résultats de la méta-analyse qui comprenait 3 des 6 ECR (Tableau 4) démontraient des différences statistiquement significatives entre le traitement et les groupes témoins à la suite de la TPNC. Elles ont conclu que la maladie parodontale et la dysfonction

Tableau 7. Les résultats des critères de Bradford Hill

Critères	Atteintes	Non atteintes
Force de l'association		X
Constance de l'association		X
Spécificité		X
Temporalité		
Dose-effet		X
Plausibilité biologique	X	
Cohérence	X	
Essai		X
Analogie		X

endothéliale avaient une relation de causalité. Teeuw et coll.¹⁶ ont aussi signalé des constatations semblables en matière de la fonction endothéliale, ainsi que plusieurs autres biomarqueurs de l'athérosclérose. Cependant, il faut garder en tête que ces résultats ne peuvent pas exclure une relation causale entre la maladie parodontale et la maladie cardiovasculaire, car la dysfonction endothéliale est une mesure de remplacement de la maladie cardiovasculaire et non une mesure de remplacement directe.

Quatre RS/MA ont examiné les effets de la TPNC sur la protéine C réactive (PCR), un marqueur non spécifique de l'inflammation systémique qui s'est révélé, dans de nombreuses études, être élevé en présence de maladie parodontale¹⁶⁻¹⁹. Les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies et l'American Heart Association ont déterminé que les taux sériques de PCR, au moyen d'analyses de haute sensibilité, sont des indicateurs de risque de la maladie coronarienne²⁴. Ainsi, l'hypothèse est que, puisque la maladie parodontale a démontré augmenter le taux sérique de la PCR, la réduction de l'inflammation parodontale au moyen de TPNC pourrait réduire les taux systémiques de PCR et ultérieurement réduire le risque d'événements CV. Les résultats de ces études sur les PCR étaient mixtes. Teixeira de Freitas et coll.¹⁷ ont signalé des résultats positifs, concluant que les valeurs de PCR avaient été réduites à la suite de la TPNC. Cependant, malgré le fait que les 4 études utilisées dans la méta-analyse avaient démontré des réductions de PCR, seulement 2 des 4 études avaient des résultats statistiquement significatifs. Fait intéressant, une des études comprises dans la MA de Teixeira de Freitas¹⁷ (Tonetti et coll.²⁵) avait été exclue de la MA de Paraskevas¹⁸ en raison du manque de signalement des moyennes de fin d'essais. Cela soulève la question de savoir comment Teixeira de Freitas et coll.¹⁷ en sont arrivés à leurs résultats?

L'une des constatations clés de la RS/MA de Teeuw et coll. était que la TPNC a réduit la hsPCR seulement chez les patients ayant une parodontite qui présentaient des comorbidités, mais pas chez les participants en santé¹⁶. Cette constatation est en contraste direct à celles de Paraskevas et coll.¹⁸ qui ont trouvé des réductions de la hsPCR des

patients en santé, malgré qu'ils ont classé le niveau de la preuve comme étant modeste. De plus, les constatations de Ioannidou et coll.¹⁹ n'appuyaient pas l'hypothèse que la thérapie parodontale réduisait le sérum de la PCR.

Ces constatations très incohérentes ne sont pas surprenantes, étant donné que la PCR est un marqueur non spécifique de la réponse inflammatoire en phase aiguë. Les niveaux élevés de la PCR associés à l'inflammation parodontale sont tout au plus modestes et souvent ne dépassent pas la normale clinique¹⁸. Il y a plusieurs états connus pour élever les valeurs de PCR, telles que l'obésité, le tabagisme et le traumatisme; d'autres états inflammatoires inconnus peuvent aussi contribuer aux augmentations des PCR^{26,27}. Ces facteurs de confusion ne sont pas souvent mentionnés dans les essais cliniques, car ils sont difficiles à contrôler. De plus, il y a de nombreux laboratoires techniques qui mesurent les PCR à haute sensibilité (hsPCR) et les études n'ont pas été cohérentes dans leur utilisation de ces différentes méthodes, ce qui pourrait contribuer aux incohérences dans les résultats.

Les auteurs des 7 RS/MA ont ciblé des lacunes semblables dans les études individuelles comprises dans leurs RS/MA. Le Tableau 6 énumère les problèmes communs ciblés par ces auteurs.

Plusieurs critères n'ont pas encore été satisfaits au moyen des critères de causalité de Bradford Hill pour déterminer si une relation causale existe entre la maladie parodontale et la maladie cardiovasculaire. Lors de l'examen de «la force de l'association», des preuves modestes ont été signalées par seulement 2 études pour 2 différentes mesures de remplacement^{15,16} (fonction endothéliale et hsPCR). Le deuxième critère de «constance de l'association» n'a pas été atteint, car de nombreuses incohérences dans les constatations ont été signalées. Cela suscite aussi une question en matière du biais de publication : combien d'études n'ayant pas de résultats positifs ont-elles été refusées? De manière semblable, le critère de «spécificité» n'a pas été satisfait : les études n'ont pas réussi à démontrer que dans toute instance, le résultat sera le même. En fait, parmi toutes les études comprises dans cet examen, une seule a examiné directement l'effet de la thérapie parodontale sur les résultats cardiovasculaires. Toutes les autres études ont utilisé des mesures de remplacement. Le critère de «temporalité», où la maladie parodontale doit précéder la maladie cardiovasculaire, n'a pas été établi, ce qui affaiblit définitivement l'hypothèse de cause et d'effet. Bien que des essais (ECR) aient été effectués, des mesures de remplacement, plutôt que des événements cardiovasculaires à titre de résultats directs, ont été examinées à la suite d'un traitement parodontal, à l'exception d'une étude¹³. Des études évaluées dans cet examen n'ont aussi pas démontré un résultat de «dose-effet», comparant les résultats avec différentes magnitudes de parodontite, démontrant que les personnes ayant une maladie parodontale plus sévère auraient une plus

grande prévalence de maladie cardiovasculaire. Le critère de «plausibilité biologique», cependant, a clairement été satisfait, puisque les niveaux plus élevés de cytokines inflammatoires sont présents pendant la parodontite et la maladie cardiovasculaire et plusieurs mécanismes plausibles ont été démontrés dans des études précédentes. Le critère de «cohérence» a aussi été atteint précédemment, puisque de nombreuses études biologiques, animales et humaines ont bien établi qu'une relation existe entre la maladie parodontale et la maladie cardiovasculaire. «L'essai» n'a pas réussi à démontrer des résultats constants par l'intermédiaire d'ECR et les RS/MA de ces études, en particulier puisque les seuls résultats expérimentaux positifs ont utilisé des mesures de remplacement au lieu d'événements cardiovasculaires directs comme résultats. Finalement, le dernier critère «d'analogie», bien qu'il soit le plus faible, n'a pas été exploré dans cet examen. Ainsi, parmi les 9 critères, seulement 2 (plausibilité biologique et cohérence) peuvent être considérés comme étant satisfaits. Le Tableau 7 résume ces résultats.

Ainsi, selon cette analyse, il est conclu qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour appuyer une relation causale entre la maladie parodontale et la maladie cardiovasculaire.

CONCLUSION

Selon les résultats obtenus des 7 RS/MA examinées dans le présent examen, on peut énoncer avec confiance que la réponse à la question PICO «Les adultes en bonne santé générale qui obtiennent un diagnostic de maladie parodontale réduiront-ils leur risque de maladies cardiovasculaires s'ils reçoivent une thérapie parodontale non chirurgicale (TPNC) par rapport à ne pas en recevoir?» est «non». Les preuves actuelles n'appuient pas la TPNC pour réduire le taux d'événements cardiovasculaires. De nombreux enjeux existent, car des études publiées peuvent avoir influencé ces résultats. Les études futures devront être axées sur la correction de ces incohérences, particulièrement en établissant 1) une définition standard de cas de maladie parodontale, 2) le type et la fréquence de l'intervention, 3) la population cible, et 4) la mesure de l'efficacité de l'intervention.

Malgré qu'il a été très bien établi dans 2 exposés de position de l'ACHD précédents qu'une association existe entre la maladie parodontale et les maladies cardiovasculaires, ni l'un ni l'autre de ces exposés n'a examiné la nature de cette association. Le présent exposé de position a exploré si la maladie parodontale était liée par causalité à la maladie parodontale en examinant si des preuves suffisantes existent que la TPNC réduit le risque d'avoir un événement cardiovasculaire. Les résultats de ce document fournissent une preuve claire que bien qu'une association existe, la nature de ce lien demeure inconnue en ce moment. Il n'y a actuellement pas suffisamment de

preuves que cette association est causale. Néanmoins, des soins d'hygiène dentaire appropriés devraient continuer à être offerts aux clients et ils devraient continuer à être sensibilisés aux avantages d'une bonne hygiène buccodentaire. Les résultats de cette étude permettront aux praticiens d'hygiène dentaire de clarifier la nature de ce lien avec leurs clients, en fonction de la recherche la plus récente.

REMERCIEMENTS

Le présent exposé de position a été financé par l'Association canadienne des hygiénistes dentaires. Les auteurs ont toutes deux reçu des honoraires pour ce travail. Nous souhaitons remercier le comité directeur de l'ACHD pour sa précieuse contribution et ses conseils tout au long de l'élaboration de ce document.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. KUMAR PS. « From focal sepsis to periodontal medicine: A century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease », *J Physiol.*, 2017, vol. 595, n° 2, p. 465–76.
2. MILLER WD. *The micro-organisms of the human mouth: The local and general disease which are caused by them*, Philadelphia, SS White Dental Mfg. Co, 1890.
3. SUNY Downstate Health Sciences University. EBM Tutorial, « Guide to Research Methods » [Internet] [consulté le 29 janvier 2020], En ligne : <https://guides.downstate.edu/c.php?g=856794&tp=6152125>.
4. BRUNETTE DM. « Causation, association and oral health–systemic disease connections », *The oral systemic health connection*, Michael Glick, ed., Chicago, Quintessence Publishing Co. Inc., 2014, p. 13–26.
5. FORREST JL, MILLER SA. *EBDM in action: Developing competence in EB practice*, Colbert, WA, ebdLibrary, 2016.
6. HILL AB. « The environment and disease: Association or causation? », *Proc R Soc Med.*, 1965, vol. 58, p. 295–300.
7. LUX JA, LAVIGNE SE. « Your mouth—Portal to your body. CDHA position paper on the links between oral and general health. Part I », *Probe*, 2004, vol. 38, n° 4, p. 114–34.
8. LUX JA, LAVIGNE SE. « Your mouth—Portal to your body. CDHA position paper on the links between oral and general health. Part II », *Probe*, 2004, vol. 38, n° 4, p. 154–71.
9. LUX J. « Review of the oral disease–systemic disease link. Part 1: Heart disease, diabetes », *Can J Dent Hyg.*, 2006, vol. 40, n° 5, p. 288–302.
10. LUX J. « Review of the oral disease–systemic disease link. Part II: Preterm low birth weight babies », *Can J Dent Hyg.*, 2007, vol. 41, n° 1, p. 8–21.
11. MONSARRAT P, BLAIZOT A, KÉMOUN P, RAVAUD P, NABET C, SIXOU M, VERGNES J-N. « Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of trial registers », *J Clin Periodontol.*, 2016, vol. 43, p. 390–400, doi: 10.1111/jcpe.12534.
12. McINNES MDF, MOHER D, THOMBS BD, McGRATH TA, BOSSUYT PM, The PRISMA-DTA Group. « Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: The PRISMA–DTA statement », *JAMA*, 23 janvier 2018, vol. 319, n° 4, p. 388–96, doi: 10.1001/jama.2017.19163.
13. LI C, LV Z, SHI Z, ZHU Y, WU Y, LI L, IHEOZOR-EJIOFOR Z. « Periodontal therapy for the management of cardiovascular disease in patients with chronic periodontitis », *Cochrane Database Syst Rev.*, 2017, vol. 11, art. n° : CD009197.
14. SCHMITT A, CARRA MC, BOUTOUYRIE P, BOUCHARD P. « Periodontitis and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. », *J Clin Periodontol.*, 2015, vol. 42, p. 977–87.
15. ORLANDI M, SUVAN J, PETRIE A, DONOS N, MASI S, HINGORANI A, et coll. « Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis », *Atherosclerosis*, 2014, vol. 236, p. 39–46.
16. TEEUW WJ, SLOT DE, SUSANTO H, GERDES VEA, ABBAS F, D'AIUTO F, et coll. « Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis », *J Clin Periodontol.*, 2014, vol. 41, p. 70–79.
17. TEIXEIRA de FREITAS CO, GOMES-FILHO IS, NAVES RC, NOGUEIRA FILHO GR, CRUZ SS, SANTOS CAT, et coll. « Influence of periodontal therapy on C- reactive protein level: a systematic review and meta-analysis », *J Appl Oral Sci.*, 2012, vol. 20, n° 1, p. 1–8.
18. PARASKEVAS S, HUIZINGA JD, LOOS BG. « A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis », *J Clin Periodontol.*, 2008, vol. 35, p. 277–90.
19. IOANNIDOU E, MALEKZADEH T, DONGARI-BAGTZOGLU A. « Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: A systematic review and meta-analysis », *J Periodontol.*, 2006, vol. 77, p. 1635–1642.
20. BECK JD, COUPER DJ, FALKNER KL, GRAHAM SP, GROSSI SG, GUNSOLLEY JC, et coll. « The periodontitis and vascular events (PAVE) pilot study: adverse events. », *J Periodontol.*, 2008, vol. 79, n° 1, p. 90–96.
21. American Academy of Periodontology (AAP). « Periodontal disease linked to cardiovascular disease », (Communiqué de presse), Chicago, AAP, 18 avril 2012. En ligne : www.perio.org
22. LOCKHART PB, BOLGER AF, PAPAPANOU PN, OSINBOWALE O, TREVISAN M, LEVISON ME, et coll. « Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: Does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association », *Circulation*, 2012, vol. 125, p. 2520–2544.
23. NIEDERMAN R, WEYANT R. « Periodontal disease, cardiovascular disease, the American Heart Association, the American Academy of Periodontology, and the Rooster Syndrome », [Éditorial], *Evid Based Dent.*, 2012, vol. 13, n° 2, p. 34–36.
24. PEARSON TA, MENSAH GA, ALEXANDER RW, ANDERSON JL, CANNON III RO, CRIQUI M, et coll. « Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association », *Circulation*, 2003, vol. 107, n° 3, p. 499–511.
25. TONETTI MS, D'AIUTO F, NIBALI L, DONALD A, STORRY C, PARKAR M, et coll. « Treatment of periodontitis and endothelial function », *N Engl J Med.*, 2007, vol. 356, p. 911–20.
26. SUVAN J, D'AIUTO F, MOLES DR, PETRIE A, DONOS N. « Association between overweight obesity and periodontitis in adults. A systematic review », *Obesity Reviews*, 2011, vol. 12, p. e381–e404.
27. QINTAR M, SHARMA PP, POKHAREL Y, TANG Y, LU Y, JONES P et coll. « Prevalence and predictors of elevated high-sensitivity C-reactive protein in post-myocardial infarction patients: Insights from the VIRGO and TRIUMPH registries. », *Clin Cardiol.*, décembre 2017, vol. 40, n° 12, p. 1205–1211.
28. MARTIN-CABEZAS R, SEELAM N, PETIT C, AGOSSA K, GAERTNER S, TENENBAUM H, et coll. « Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis », *Am Heart J.*, 2016, vol. 180, p. 98–112.
29. DAI R, LAM OL, LO EC, LI LS, WEN Y, McGRATH C. « A systematic review and meta-analysis of clinical, microbiological, and behavioural aspects of oral health among patients with stroke. », *J Dent.*, février 2015, vol. 43, n° 2, p. 171–80.
30. ZENG X-T, LENG W-D, LAM, Y-Y, YAN BP, WEI X-M, WENG H, KWONG JSW. « Periodontal disease and carotid atherosclerosis: A meta-analysis of 17,330 participants », *Int J Cardiol.*, 2016, vol. 203, p. 1044–1051.

31. LOPEZ N. « Periodontal treatment may reduce levels of systemic inflammation markers associated with atherosclerotic profile », *J Evid Based Dent Pract.*, 2014, vol. 14, p. 53–55.
32. LEVAC D, COLQUHOUN H, O'BRIEN KK. « Scoping studies: advancing the methodology », *Implement Sci.*, 2010, vol. 5, n° 1, p. 69.
33. CHENG F, ZHANG M, WANG Q, XU H, DONG X, GAO Z, et coll. « Tooth loss and risk of cardiovascular disease and stroke: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. » *PLoS One*, 2018, vol. 13, n° 3, e0194563.
34. LEIRA Y, SEOANE J, BLANCO M, RODRIGUEZ-YANEZ M, TAKKOUICHE B, BLANCO J, CASTILLO J. « Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis », *Eur J Epidemiol.*, 2017, vol. 32, p. 43–53.
35. SFYROERAS GS, ROUSSAS N, SALEPTIS VG, ARGYRIOU C, GIANNOUKAS AD. « Association between periodontal disease and stroke », *J Vasc Surg.*, 2011, vol. 55, n° 4, p. 1178–1184.
36. KELLY JT, AVILA-ORTIZ G, ALLAREDDY V, JOHNSON GK, ELANGO VAN S. « The association between periodontitis and coronary heart disease A quality assessment of systematic reviews », *JADA*, 2013, vol. 144, n° 4, p. 371–79.
37. MUSTAPHA IZ, DEBREY S, OLADUBU M, UGARTE R. « Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis », *J Periodontol.*, 2007, vol. 78, n° 12, p. 2289–302.
38. SHI Q, ZHANG B, HUO N, CAI C, LIU H, XU J. « Association between myocardial infarction and periodontitis: A meta-analysis of case-control studies », *Front Physiol.*, vol. 2016, n° 7, p. 519.
39. LAM OLT, ZHANG W, SAMARANAYAKE LP, LI LSW, McGRATH C. « A systematic review of the effectiveness of oral health promotion activities among patients with cardiovascular disease », *Int J Cardiol.*, vol. 2011, n° 151, p. 261–67.
40. MATTHEWS D. « There is no evidence that oral health promotion improves periodontal health in cardiovascular patients », *J Evid Based Dent Pract.*, 2011, vol. 11, n° 3, p. 135–36.
41. DIETRICH T, SHARMA P, WALTER C, WESTON P, BECK J. « The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease », *J Periodontol.*, 2013, vol. 84 (4 suppl.), p. S70–S84.
42. XU S, SONG S, XIONG Y, LIU X, HE Y, QIN Z. « The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction: a pooled analysis of observational studies », *BMC Cardiovasc Disord.*, 2017, vol. 17, p. 50.
43. LENG W.-D, ZENG X-T, KWONG JSW, HUA X-P. « Periodontal disease and risk of coronary heart disease: An updated meta-analysis of prospective cohort studies », *Int J Cardiol.*, 2015, vol. 201, p. 469–72.
44. MERCHANT AT. « Will periodontal treatment prevent heart disease and stroke? », *J Evid Based Dent Pract.*, 2012, vol. 12, n° 4, p. 212–15.
45. LAFON A, PERERIA B, DUFOUR T, RIGOUBY V, GIROUD M, BEJOT Y, TUBER-JEANNIN S. « Periodontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies », *Eur J Neurol.*, 2014, vol. 21, p. 1155–1161.
46. HELFAND M, BUCKLEY D, FREEMAN M, FU R, ROGERS K, FLEMING C, HUMPHREY LL. « Emerging risk factors for coronary heart disease: A summary of systematic reviews conducted for the US Preventive Services Task Force », *Ann Intern Med.*, 2009, vol. 151, p. 496–507.